

INGRÈS D'ACADÈMICS CORRESPONENTS

DE LA RECERCA SOBRE LA SIDA A LA RECERCA SOBRE L'ENVELLIMENT

Bonaventura CLOTET i SALA

Institut de Recerca de la Sida-Caixa, Fundació IrsiCaixa.

Fundació Lluita contra la sida. Unitat VIH.

Hospital Germans Trias i Pujol

RESUM: El virus de la immunodeficiència humana (VIH), el retrovirus causant de la síndrome d'immunodeficiència adquirida o sida, ha representat un dels majors reptes científics en els darrers anys i ha demostrat la capacitat de resposta de la ciència als problemes de la societat. Tant és així que en els 34 anys d'història d'aquesta malaltia hem aconseguit que la sida, que va ocupar ràpidament el centre d'atenció mèdica, hagi estat oblidada gairebé a la mateixa velocitat, en els països desenvolupats. De fet, només dos anys després de la descripció dels primers casos de sida es va identificar el seu agent etiològic, el VIH, i 4 anys més tard arribaren els primers fàrmacs que no varen aconseguir una plena eficàcia fins a mitjans dels anys 90. En aquest article revisarem el camí recorregut en el coneixement del VIH, i com aquest coneixement ha impactat en el camp de la virologia, la immunologia i la medicina. També recollirem el gran repte que encara queda pendent, la eradicació del virus i de la malaltia, que aconseguirem només amb el desenvolupament d'una vacuna eficaç combinada amb d'altres estratègies que buidïn els reservoris virals. Finalment veurem com l'estudi de la sida ens porta a l'estudi de l'envelliment sobretot centrat en la síndrome de fragilitat de l'ancià. Aquesta síndrome es molt important doncs cap a l'any 2030 uns 200 milions de persones arreu del món la patiran. Està associada amb una inflamació augmentada. A la sida ens trobem que degut, en part, a la translocació bacteriana i també al propi VIH, hi han uns nivells molt alts d'inflamació i que per tan aquesta malaltia representa un model d'envelliment accelerat. Per aquest fet estudiar la sida ens porta a estudiar l'envelliment.

LA RETROVIROLOGIA I EL VIH.

L'enorme impacte social i econòmic de la infecció pel VIH va ser el revulsiu d'un esforç científic sense precedents que va dotar a la recerca en retrovirologia d'un nombre important de recursos, permetent l'expansió d'aquest camp en els últims anys. Les aportacions de l'estudi del VIH no s'han restringit a la retrovirologia sinó que han impactat terrenys com la medicina (teràpia gènica), l'evolució (retrovirus endògens), la biologia

cel·lular (replicació vírica), la immunologia (respostes innates i adaptatives) i, òbviament, la virologia i la microbiologia en general. Darrerament també s'ha extès la recerca al camp de la microbiota intestinal (metagenòmica) per la seva relació, a través de la translocació bacteriana, amb inflamació sistèmica (per l'augment de citoquines inflamatòries) i amb l'envelliment conseqüent. La sida n'és un model accelerat.

La definició del terme retrovirus, i per tant el naixement formal de la retrovirologia, data de l'any 1974 (Baltimore, 1975) i ha viscut un interès creixent fins als nostres dies.

L'any 1980 s'identificà el primer retrovirus en humans, el virus del limfoma de cèl·lules T en humans (VLTH), gràcies als treballs de Robert Gallo (Poiesz et al., 1980). Poc després va irrompre l'actor que va posar la retrovirologia al centre de la recerca biomèdica, el virus de la immunodeficiència humana (VIH) descobert per Luc Montagnier i Françoise Barré-Sinoussi el 1983 (Barré-Sinoussi et al., 1983) pel qual varen ser guardonats amb el Premi Nobel l'any 2008.

L'aparició de la sida i el descobriment del VIH. Les casualitats no existeixen.

Independentment de la polèmica associada al descobriment del VIH, el fet més rellevant és que només varen passar dos anys entre la descripció dels primers casos d'una possible nova malaltia i la identificació del seu agent etiològic. Aviat va estar disponible un kit de detecció d'anticossos que va permetre quantificar l'elevada extensió de la pandèmia, estesa ja arreu del món. De fet, el primer cas de sida conegut a Catalunya data del mateix 1981 (Vilaseca 1982)]. Malgrat que aquests èxits inicials i la recerca posterior varen salvar moltes vides, més de 25 milions de persones han mort a causa de la infecció pel VIH, i més de 35 milions tenen la malaltia constituint un dels principals problemes de

salut pública a nivell mundial (UNAIDS/WHO., 2013). A més, la pandèmia ha fet palesa la diferència existent entre els països desenvolupats i la resta del món. Actualment, la regió subsahariana d'Àfrica continua essent la més afectada, ja que dels 35 milions globals 22,5 (un 68%) es concentren en aquesta zona, i a més a més és on es produeix un nombre major de noves infeccions (1,8 milions, un 69%) i de morts atribuïbles a l'epidèmia (1,3 milions, un 72%) segons estimacions fetes per la OMS l'any 2013.

Com la majoria de retrovirus les principals vies de transmissió del VIH són el contacte sanguini i el sexual que impacten de manera diferent en funció de la zona geogràfica. A l'Àsia i a països d'Europa de l'est, la transmissió es produeix més freqüentment entre usuaris de drogues injectables. A Amèrica del Nord i la resta d'Europa, en canvi, són les relacions homosexuals desprotegides el principal motiu de transmissió. I, finalment, a l'Àfrica subsahariana, on més del 60% de persones que viuen infectades pel VIH són dones, la via principal de transmissió són les relacions heterosexuals sense protecció (UNAIDS/WHO., 2013)

EL CONEIXEMENT.

El virus de la immunodeficiència humana (VIH). Un retrovirus més...

El virus de la immunodeficiència humana (VIH) és un retrovirus complex dins de la família Retroviridae pertanyent al gènere lentivirus. Se'n coneixen dos tipus, el VIH-1 i el VIH-2, els quals, al seu torn, es divideixen en diversos grups, tipus i subtipus (Shapiro, 2011). El VIH-1 presenta una elevada patogenicitat i una àmplia distribució geogràfica, essent el principal causant de la pandèmia de sida a nivell mundial. El VIH-2, en canvi, és menys patogènic i la seva distribució geogràfica es concentra, principalment, en països de l'Àfrica Occidental com Guinea Bissau o Senegal. Ambdós tipus de VIH difereixen a més, en l'organització del seu genoma i la seva relació filogenètica amb altres lentivirus de primats (Shapiro, 2011).

Tot i que tant el VIH-1 com el VIH-2 es van descobrir fa menys de 30 anys (els anys 1983 (Barré-Sinoussi et al., 1983) i 1986 (Clavel et al., 1986), respectivament), s'ha estimat que ambdós es van originar per zoonosis a principis del segle XX. Concretament, l'ancestre comú més recent pel VIH-1 s'ha situat a l'Àfrica central, a l'antic Congo Belga, als anys 1908 (rang 1884-1924); i pel VIH-2, s'estima que data de l'any 1932 (1906-55)

originant-se a Guinea Bissau. Pel que fa a l'origen dels virus, sembla que el VIH-1 es va originar per transmissió del virus de la immunodeficiència de simis (VIScpz) des d'una subespècie particular de ximpanzés (*P. t. troglodytes*) al humans i el VIH-2 per transmissió del SIVsm des d'una altra espècie de primats no humans, els mangabeis de collar, a l'Àfrica central i occidental, on eren molt freqüents la convivència, la caça i la ingesta d'aquestes espècies de primats no-humans (Hahn et al., 2000; Tebit and Arts, 2011, The early spread and epidemic Ignition of HIV-1 in human population. Nuno R.Faria et al. Science 346, 56, 2014. Orígens: Kinshasa 1920 (Rep Dem Congo)

El VIH, ... més que un retrovirus?

Quina diferència entre el VIH i els altres retrovirus ha permès al VIH disseminar-se de manera devastadora entre la població humana? Probablement, la resposta a aquesta pregunta l'hem de buscar, entre d'altres, en tres particularitats destacables del VIH com són la seva variabilitat, les seves cèl·lules diana i les seves proteïnes accessòries.

La variabilitat del VIH és molt superior a la d'altres virus i és determinada per una TI propensa a cometre errors de transcripció i que fa viure al VIH en el llinar de l'eficiència biològica, però que li confereix una enorme capacitat d'adaptació. La TI comet un error cada 2000-5000 nucleòtids degut a la seva manca d'activitat correctora. Aquesta taxa d'error se situa entre les més elevades de les diferents polimerases conegudes.

Història natural de la infecció pel VIH.

El nostre coneixement molecular del VIH ens ha ajudat a entendre la història natural de la infecció (Figura 2A), que és un punt d'intensa recerca, per les seves implicacions en l'optimització de la teràpia i el desenvolupament de vacunes. La primoinfecció pel VIH dona lloc a una fase aguda en la que el virus es dissemina principalment pel teixit limfoide associat a intestí (en anglès Gut associated lymphoid tissue, GALT), els ganglis limfàtics i altres teixits com el sistema nerviós. La disseminació del virus és ràpida, destrueix la majoria de limfòcits intestinals i estableix el reservori víric, el conjunt de cèl·lules que porten integrat el genoma víric sense expressar-lo, el qual ja no podrà ser eradicat (Blankson et al., 2002).

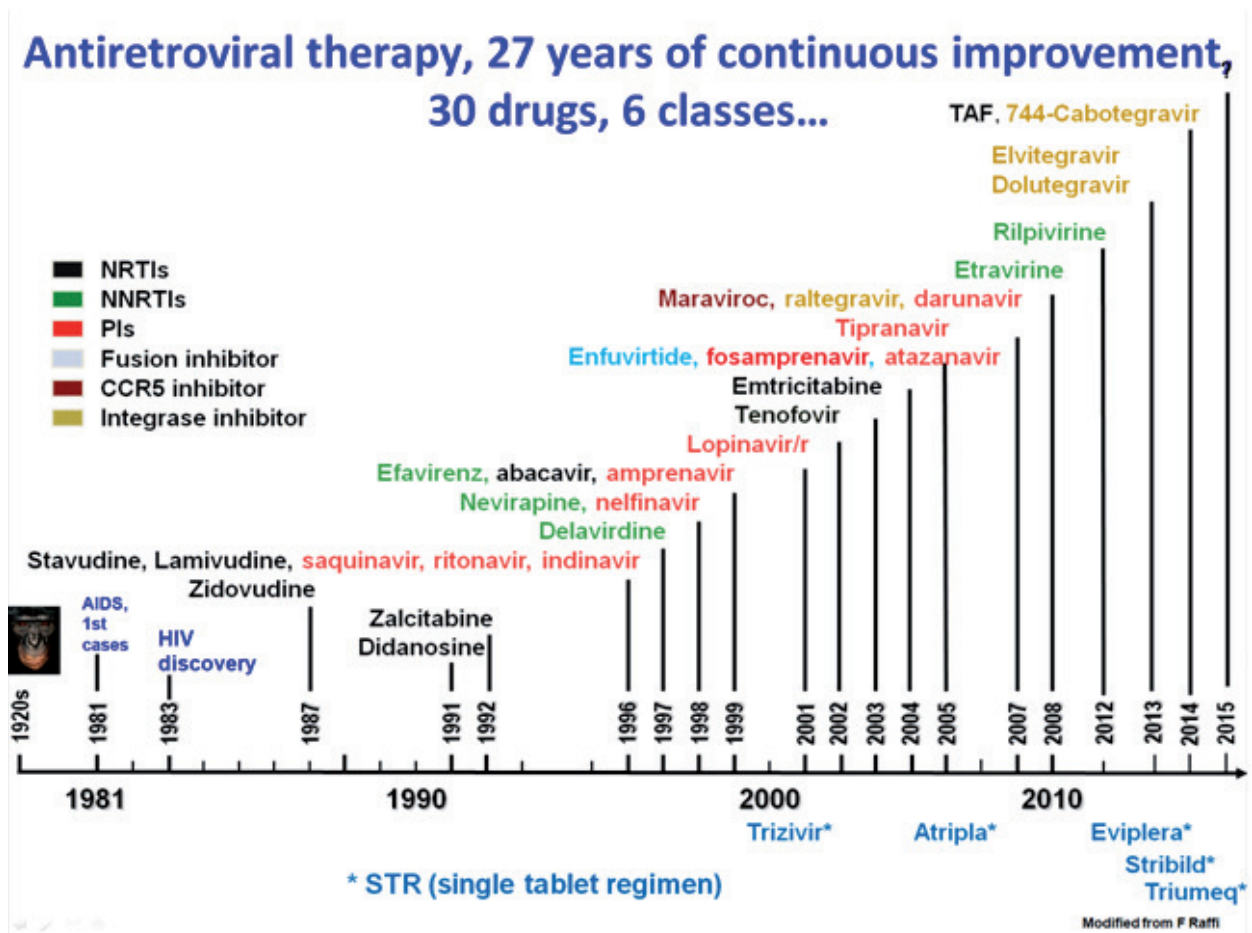
L'APLICACIÓ DEL CONEIXEMENT

El tractament de la infecció per VIH.

La recerca de fàrmacs actius contra el VIH comença immediatament després de la seva associació amb la sida. Els retroviròlegs van revisar els arxius d'antiretrovirals que s'havien desenvolupat fins a aquell moment contra altres retrovirus, bàsicament anàlegs de nucleòsids actius contra la TI. El primer fàrmac aprovat contra el VIH va ser l'azidotimidina (AZT) que s'havia provat contra algunes variants del Virus de la Leucèmia Murina (Ostertag et al., 1974). Malgrat la seva activitat in vitro i el seu efecte beneficiós a curt termini in vivo, ràpidament es va comprovar que no tenia activitat suficient per controlar el VIH a llarg termini ja que la capacitat d'adaptació del virus el feia ràpidament resistent al fàrmac. Nous inhibidors de la TI van aparèixer ben aviat, però presentaven les mateixes limitacions. No va ser fins a mitjans dels anys 90 amb la introducció dels inhibidors de la proteasa que va canviar l'estratègia del tractament antiretroviral. La combinació de diferents

fàrmacs, coneguda com a TARGA (tractament antiretroviral de gran activitat, o HAART de les seves sigles en anglès) redueix la CV a nivells indetectables i permet una recuperació (parcial) de les cèl·lules T CD4 circulants, tot i que no recupera els nivells d'aquestes cèl·lules en GALT (Figura 2A). Aquest efecte va aconseguir canviar el curs natural de la infecció, reduint dràsticament la mortalitat i augmentant de manera significativa l'esperança de vida dels individus infectats; al menys, novament, en els països desenvolupats (Figura 2B).

En prop de 30 anys, hem arribat a disposar de més de 30 antiretrovirals amb els quals es poden establir pautes combinades d'alta activitat. Els antiretrovirals s'agrupen en diferents famílies segons les dianes que utilitzen per inhibir la infecció: ITIAN-inhibidors de la TI anàlegs de nucleòsids, ITINAN-inhibidors de la TI no anàlegs, IP-inhibidors de la PR, inhibidors de la fusió, inhibidors de la IN i inhibidors de la entrada o antagonistes del CCR5 (Broder, 2010). En aquesta gràfica es resumeix tot el desenvolupament de fàrmacs anti-VIH fet al llarg del temps fins a l'actualitat



Tot i la seva gran efectivitat, el TARGA no està exempt de problemes. Necessita una administració permanent ja que les interrupcions del tractament acaben amb un rebrot víric que empitjora l'evolució de la malaltia. A més existeix un risc de manca d'adherència al tractament que indueix l'aparició de virus multiresistents amb el conseqüent fracàs en el control del VIH i la manca d'alternatives terapèutiques, agreujat per la toxicitat del tractament antiretroviral a llarg termini a nivell de risc cardiovascular i lipodistrofia. Un últim factor important és l'elevat cost del tractament antiretroviral (fins uns 10.000 euros/any), amb un augment constant que qüestiona la seva sostenibilitat a llarg termini fins i tot en països desenvolupats. Però la principal limitació del TARGA és que només és actiu contra els virus que repliquen activament essent incapaç d'actuar sobre el reservori víric. Així aconsegueix reduir el nivell de virus circulant però no el virus integrat en cèl·lules latentment infectades, les quals desapareixen en funció de la seva vida mitja. De fet, els models actuals suggereixen que un tractament òptim continuat durant tota la vida seria insuficient perquè aquesta lenta desaparició del reservori fos total (Blankson et al., 2002). Per últim, hem de recordar que el tractament és només accessible de forma generalitzada als països desenvolupats, és a dir, a una proporció excessivament petita del total d'afectats.

L'eradicació. El gran repte pendent.

Considerant les limitacions del TARGA, el pobre impacte de les polítiques de prevenció i les dimensions socials, econòmiques i de salut global que la sida encara té avui dia, el desenvolupament d'estratègies d'eradicació del virus és crucial i ha reunit nous esforços en els últims anys. Aquestes estratègies passen, si seguim la història de les malalties infeccioses com la verola o la polio, pel desenvolupament d'una vacuna eficaç, però també per la recerca de l'eliminació completa del reservori víric en els individus infectats. Tanmateix, el VIH presenta una variabilitat que ha impossibilitat fins al moment el primer objectiu, i el nostre coneixement de la latència vírica és encara limitat per assolir-ne el segon. Ambdós objectius representen dos dels majors reptes en termes de dimensions científiques i econòmiques als que la comunitat científica s'ha hagut d'enfrontar mai. Malgrat això, tenim a favor tota la tasca realitzada, per tant el camí ja és obert i la direcció sembla clara. A més a més s'han produït canvis durant el 2014 i al llarg del 2015 que fan preveure que una vacuna terapèutica, desenvolupada a l'irsicaixa, un immunògen conegut com HTI

(dintre del programa HIVACAT), podrà fer front a un ampli ventall de variants virals.

La recerca d'una vacuna profilàctica contra el VIH ha viscut paral·lela al desenvolupament de nous fàrmacs, però amb una trajectòria sense èxits, marcada per la manca d'un model de protecció natural i per tant de bons marcadors de protecció. Les aproximacions inicials varen demostrar la dificultat de generar anticossos neutralitzants o protectors contra l'Env, la principal diana de la resposta humoral contra el VIH (Wyatt and Sodroski, 1998) probablement degut a la seva capacitat immunosupressora. A més en els casos en que s'aconseguen, fins i tot en humans, els anticossos generats bloquejaven el virus utilitzat com a immunogen però en cap cas presentaven una activitat àmplia contra les diferents variants víriques circulants en la població infectada (Belshe et al., 1994). De nou, el problema de la variabilitat es va fer evident de manera immediata.

Aquest fet i el progressos en la caracterització de la resposta immunitària en individus infectats que apunten a un paper preponderant de la resposta cel·lular en el control de la replicació del VIH in vivo (Kiepiela et al., 2007), van donar pas a una etapa en la que la recerca de la vacuna contra el VIH estava dominada pel disseny d'immunògens i vectors capaços de generar aquest tipus de resposta. Aquesta etapa va finalitzar de manera sobtada amb l'estudi STEP, un dels grans estudis de vacunes contra el VIH en humans (3000 voluntaris), que va haver de ser aturat prematurament, ja que una anàlisi intermèdia va demostrar una major sensibilitat a la infecció en els individus vacunats que en el grup placebo (Pantaleo, 2008).

Després d'aquest fracàs, la balança es va tornar a decantar cap a l'anàlisi de la resposta humoral, sobretot després de la publicació de les dades d'un segon gran estudi de vacuna combinada, inductora d'immunitat humoral i cel·lular amb 16000 voluntaris que va demostrar un baix però significatiu nivell de protecció (34%) correlacionat amb la presència d'anticossos contra Env (Alter and Moody, 2010). Així, en els últims anys hem viscut un esclat de nous epítops involucrats en la protecció contra la infecció, de mecanismes de neutralització del virus per anticossos, de dissenys de proteïnes que poden ser utilitzades com a immunògens (Koff, 2012), o de noves tecnologies per immunitzar individus en absència del que podem anomenar vacunació clàssica, com és el cas de la vacunació passiva, que utilitza cèl·lules musculars com a productores d'anticossos

mitjançant teràpia gènica i permet evitar el problema fins ara no resolt de la generació d'una resposta humoral protectora mitjançada per cèl·lules B (Balazs et al., 2012). Tots aquests avenços amb els nous dissenys d'immunògens i vectors millorats per generar una resposta cel·lular han de ser assajats en els propers anys.

ESTUDI DE L'ENVELLIMENT

Introducció

La fragilitat és "la expressió més problemàtica de l'envelliment de la població". La síndrome de fragilitat de l'ancià descriu un estat de vulnerabilitat de la persona gran vers una pobra recuperació de l'homeòstasi davant d'un esdeveniment estressor. La fragilitat de l'ancià és conseqüència del deteriorament acumulatiu de diversos sistemes fisiològics durant la vida. Aquest deteriorament disminueix les reserves homeostàtiques, fet que habitualment passa desapercbut fins que un esdeveniment estressor, sovint menor, desencadena canvis desproporcionats en la salut de l'ancià. Aquests, acaben comportant un deteriorament de la seva autonomia, la aparició de discapacitat, la necessitat d'atenció continuada, sovint l'internament en una llar d'avis, i una acceleració dels seus problemes mèdics i socials, que freqüentment condueixen a la mort.

Així, no totes les persones grans són fràgils; l'edat només és un dels factors que determinen la fragilitat. La fragilitat comporta greus problemes mèdics i socials, tant a la persona que els pateix, com a la seva família, i suposa, a més, una important càrrega econòmica per a la nostra societat. Els nivells mitjans de fragilitat d'un país es correlacionen negativament amb el seu producte interior brut i la seva despesa en salut. Als països rics, no només hi ha una menor prevalença de fragilitat, sinó que la supervivència dels ancians fràgils és major. És essencial, doncs, desenvolupar estratègies innovadores per a prevenir i millorar la fragilitat dels nostres ancians.

Un dels trets principals de la fragilitat és el seu rerefons inflamatori. Existeix evidència creixent de que la microbiota intestinal és un determinant fonamental de la inflamació crònica a moltes malalties, però el seu paper a la fragilitat de l'ancià ha estat poc estudiat.

El fenotip de l'ancià fràgil

Al monòleg "Les set edats de l'home", William Shakespeare descriu l'envelliment en la veu de Jaume: "(...) L'edat sisena / és la de Pantalon fet un secall / i guarnit de babutxes; porta al nas / les ulleres, i du al

costat la bossa, / i, a les tristes canyelles, li grandegen / d'un món aquelles mitges conservades / des de la joventut; la veu, que abans / era mascla, es fa veu de criatura / i és un xiulet i un espinguet de pífia. / I, en la darrera escena, la que clou / aquesta història estranya, es torna infant / com un nounat, sens gota de memòria, / ni dents, ni ulls, ni paladar, ni res." Sense voler-ho –tot i que, venint de Shakespeare, mai se sap-, el fragment "les tristes canyelles, li grandegen d'un món aquelles mitges conservades des de la joventut" fa referència al principal tret fenotípic de la fragilitat: la sarcopènia.

La fragilitat de l'ancià és una síndrome clínica caracteritzada per pèrdua de pes i massa muscular (sarcopènia, en llenguatge mèdic), cansament físic, debilitat i disminució de la velocitat de la marxa acompanyada de menors nivells d'activitat i pèrdua de funcionalitat. Val a dir que fragilitat no és sinònim de discapacitat, tot i que, amb la aparició d'un estressor, la fragilitat progressa a discapacitat. Igualment, en alguns casos poden coexistir sarcopènia i obesitat.

Prevalença de la fragilitat

En una revisió sistemàtica de 21 estudis fets a la comunitat en un total de 61500 persones de >65 anys, la prevalença de fragilitat oscil·lava entre el 4 i el 59%. Aquesta variabilitat era deguda fonamentalment a una heterogeneïtat en la definició de fragilitat. Si es tenen en compte únicament els paràmetres inclosos en el model fenotípic citat anteriorment, un 10% dels avis són fràgils i un 44% són pre-fràgils. La fragilitat és més prevalent en dones (9.6%) que en homes (5.2%) i s'incrementa amb l'edat: 4% entre 65 i 69 anys, 7% entre 70 i 74 anys, 9% entre 75 i 79 anys, 16% entre 80 i 84 anys, i 26% a partir dels 85 anys. La majoria d'aquests estudis es van dur a terme a poblacions caucàsiques del nord d'Europa, EEUU i Canadà. Probablement, la prevalença de fragilitat és superior al sud d'Europa, així com a hispans i afro-americans. Existeix solapament entre fragilitat, comorbiditat i discapacitat. De les persones fràgils, un 46% presenten comorbiditat, un 21% discapacitat i comorbiditat i un 6% discapacitat sense comorbiditat. No obstant, en el 27% de les persones fràgils, la fragilitat es presenta sense comorbiditat ni discapacitat associades.

És important destacar que el nombre de persones fràgils a les nostres societats s'incrementarà en els propers anys, ja que la població està envellint ràpidament. S'estima que, al món, es quadruplicarà el nombre de persones grans en els propers anys; passarem de 465

milions de persones amb més de 65 anys el 2004, a més de 2.000 milions el 2050.

Conseqüències de la fragilitat

Les persones fràgils tenen més risc de patir caigudes, d'empitjorar la seva discapacitat, d'ésser hospitalitzades, d'ésser internades a una llar d'avis i de morir que les no-fràgils. Les persones pre-fràgils sovint mostren riscos entremetjats entre fràgils i no-fràgils. Per exemple, al Women's Health and Aging Study als EEUU, les dones fràgils tenien fins a 24 vegades més risc de ser internades a una residència geriàtrica i 6 vegades més risc de morir que les no-fràgils. A diversos estudis, les persones fràgils tenien entre 2 i 3 vegades més risc d'empitjorar la seva discapacitat que les no-fràgils. A l'Study of Osteoporotic Fractures americana, els ancians fràgils tenien 2.5 vegades més risc de caigudes que els no-fràgils.

La fragilitat també s'associa a un major risc de delírium i deteriorament cognitiu. En una cohort prospectiva de 273 ancians hospitalitzats, els avis fràgils tenien 8.5 vegades més risc de desenvolupar delírium durant l'ingrés i una menor supervivència posterior. La supervivència mitjana dels pacients fràgils amb delírium fou de 88 dies, vs. 359 dies als ancians no fràgils amb delírium. Alhora, la fragilitat s'ha associat a un increment d'1.6 vegades de desenvolupar deteriorament cognitiu lleu i a una major rapidesa en desenvolupar deteriorament de les funcions superiors.

A més, la fragilitat en sí és una de les causes principals de mortalitat entre els ancians. En un estudi prospectiu d'avis a la comunitat amb 10 anys de seguiment, la fragilitat va ser la primera causa de mort (27.9%), seguida de fallida orgànica (21.4%), càncer (19.3%), demència (13.8%) i altres causes (14.9%).

Finalment, la fragilitat suposa un gran impacte econòmic. Les persones fràgils tenen estades més llargues a l'hospital després d'intervencions quirúrgiques o d'altres processos mèdics i necessiten més recursos econòmics, tant durant la seva estada hospitalària, com durant els mesos que segueixen a l'alta. D'altra banda, les persones amb menors ingressos tenen més risc de patir discapacitat, morbiditat i mort.

A nivell poblacional, existeix una clara relació entre els nivells de fragilitat d'un país i el seu producte interior brut i la despesa en salut. Als països rics, no només hi ha una menor prevalença de fragilitat, sinó que la supervivència dels ancians fràgils és major. En una anàlisi secundària del Survey of Health, Ageing and Retirement

in Europe (SHARE) que va incloure 36.306 persones de més de 50 anys a 17 països d'Europa [2], el valor mitjà de fragilitat va ser menor als països amb més ingressos que els dels països de renda més baixa. L'índex de fragilitat mitjà va mostrar una forta correlació negativa amb el producte interior brut ($r = -0.79$; $P < 0.01$) i la despesa en salut dels països ($r = -0.63$; $P < 0.05$). La supervivència mitjana de les persones no fràgils als 24 mesos no va ser diferent, però la supervivència de les persones fràgils va ser major als països amb més ingressos.

Tots aquests aspectes demostren la importància de desenvolupar noves estratègies per a prevenir i/o millorar la fragilitat dels nostres avis.

L'ésser humà és un ecosistema

Tot ésser humà és un ecosistema, com ho són un bosc, un escull de corall o el fons d'un llac a l'Antàrtida. A cadascun de nosaltres, habiten entre 2 i 3 kg de bacteris, virus, fongs i protozous que viuen, en general, en simbiosi amb nosaltres.

Fa més de 100 anys, Rudolf Virchow, un dels pares de la medicina moderna, va proposar que el microbioma intestinal exercia un paper cabdal a la salut humana. No obstant això, fins ara, la nostra capacitat per estudiar el microbioma de forma rigorosa era molt limitada, doncs només podem cultivar l'1% o menys dels gèrmens presents al nostre intestí. Gràcies al desenvolupament de noves eines de seqüenciació massiva de genomes durant la darrera dècada, avui podem caracteritzar l'estructura i funció del microbioma intestinal i la seva relació amb el nostre organisme amb extraordinària precisió.

Amb l'aplicació d'aquestes tècniques revolucionàries, hem començat a descobrir que la disrupció del delicat equilibri ecològic entre la flora intestinal i el nostre organisme juga un paper fonamental a moltes de les malalties que patim, com la inflamació intestinal crònica, el càncer de colon, algunes leucèmies i limfomes, el deteriorament immunològic del VIH, la diabetis, les malalties cardiovasculars, l'obesitat o l'envelliment precoç. És previsible que el desenvolupament d'estratègies per a millorar la salut humana mitjançant la modificació de la flora intestinal centri les properes dues dècades de recerca mèdica mundial.

La microbiota com a origen de la inflamació crònica associada a l'envelliment

La composició de la microbiota de les persones majors de 65 anys és molt variable, tot i que difereix de la

de les persones joves, particularment la de les persones centenàries. Aquesta heterogeneïtat és esperable, ja que la edat només es un dels factors associats a malaltia, i és obvi que persones de la mateixa edat poden tenir un nivell de salut, base genètica i interacció amb l'entorn molt diferents. El que ens importa en aquesta proposta no és si les persones són grans o no, sinó si les persones grans són o no fràgils.

La microbiota és essencial en la homeòstasi de l'intestí, i juga un paper fonamental en el desenvolupament i la maduració del teixit immunitari associat a mucoses, on es troben el 90% de les cèl·lules immunitàries de l'organisme. La immunosenescència està estretament relacionada amb la activació crònica de les respostes innata i adaptativa. Diversos estudis han demostrat correlacions robustes entre components específics de la microbiota i nivells de citocines proinflamatòries. Un nombre creixent d'estudis en models murins i, en menor nombre, en humans, han demostrat que és possible modular les respostes immunitàries mitjançant l'aportació de determinats suplementos orals amb prebiòtics, probiòtics o simbiòtics. Per exemple, un estudi publicat a Science el 2011 va demostrar que els clústers de *Clostridium* spp. IV i XIVa estimulaven la resposta T reguladora (Treg) mitjançant increments a IL-10, el que podria tenir múltiples implicacions mèdiques contra malalties autoimmunes i podria servir per reduir la inflamació crònica a pacients infectats pel VIH-1. Altres estudis seminals han fet troballes que ja estan revolucionant la medicina moderna:

a. El transplantament de flora intestinal de ratolins que han rebut cirurgia bariàtrica redueix la obesitat a ratolins obesos no intervinguts.

b. Els transplantaments de flora intestinal de donant sa curen virtualment tots els casos de diarrea crònica per *Clostridium difficile* en humans.

c. Existeix una clara implicació de la flora intestinal en el metabolisme de derivats de la colina, estretament associats a cardiopatia isquèmica, ictus i mort per malaltia cardiovascular a humans. Això explica, en part, el mecanisme pel qual una dieta amb excés de TMAOs (carns vermelles, formatge, ous, etc) incrementa el risc de malaltia cardiovascular. A més, aquest estudi suggereix una via d'intervenció per disminuir aquest risc.

En el cas particular dels ancians, hi ha molts motius per a sospitar canvis en la composició i funció de la flora intestinal, doncs els avis pateixen deteriorament de la

dentició, la funció salival, la digestió i el temps de trànsit intestinal. Tot això, en sí mateix, té un impacte en la dieta que, molt probablement, afectar la microbiota. A més, els avis estan sotmesos a polifarmàcia, presa d'antibiòtics, ingressos hospitalaris i altres factors que també afecten la microbiota intestinal.

Agraïments

Vull agrair a la Fundació IrsiCaixa que és una fundació privada sense ànim de lucre finançada pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i la Obra social de la Caixa tota la recerca que ens ha permès fer durant més de 20 anys. La tasca de recerca ha estat també possible gràcies a la Fundació de la lluita contra la sida que tinc l'honor de presidir des de fa ja més 23 anys

Referències

- ALTER, G.; MOODY, M. A. (2010). «The humoral response to HIV-1: new insights, renewed focus». *J. Infect. Dis.*, 202 Suppl 2: S315-S322.
- BALAZS, A. B.; CHEN, J.; HONG, C. M.; RAO, D. S.; YANG, L.; BALTIMORE, D. (2012). «Antibody-based protection against HIV infection by vectored immunoprophylaxis». *Nature.*, 481: 81-84.
- BALTIMORE, D. (1970). «RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses». *Nature.*, 226: 1209-1211.
- BALTIMORE, D. (1975). «Tumor viruses: 1974». *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.*, 39 Pt 2: 1187-1200.
- BARRE-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; et al. (1983). «Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)». *Science.*, 220: 868-871.
- BASAVAPATHRUNI, A.; ANDERSON, K. S. (2007). «Reverse transcription of the HIV-1 pandemic». *FASEB. J.*, 21: 3795-3808.
- BELSHE, R. B.; GRAHAM, B. S.; KEEFER, M. C.; GORSE, G. J.; WRIGHT, P.; DOLIN, R.; MATTHEWS, T.; WEINHOLD, K.; BOLOGNESI, D. P.; SPOSTO, R. (1994). «Neutralizing antibodies to HIV-1 in seronegative volunteers immunized with recombinant gp120 from the MN strain of HIV-1. NIAID AIDS Vaccine Clinical Trials Network». *JAMA.*, 272: 475-480.
- BLANCO, J.; BARRETINA, J.; CLOTET, B.; ESTÉ, J. A. (2004). «R5 HIV gp120-mediated cellular contacts induce the death of single CCR5-expressing CD4 T cells by a gp41-dependent mechanism». *J. Leukoc. Biol.*, 76: 804-811.
- BLANKSON, J. N.; PERSAUD, D.; SILICIANO, R. F. (2002). «The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection». *Annu. Rev. Med.*, 53: 557-593.
- BRIGGS, J. A. G.; WILK, T.; WELKER, R.; KRÄUSSLICH, H. -G.; FULLER, S. D. (2003). «Structural organization of authentic, mature HIV-1 virions and cores». *EMBO. J.*, 22: 1707-1715.
- BRIONES, C.; DOMINGO, E. (2008). «Minority report: hidden memory genomes in HIV-1 quasiespecies and possible clinical implications». *AIDS. Rev.*, 10: 93-109.
- BRODER, S. (2010). «The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic». *Antiviral. Res.*, 85: 1-18.

- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) (1981). «Pneumocystis pneumonia--Los Angeles». *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 30: 250-252.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) (1982). «Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males». *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 31: 249-251.
- CHENG, Y. C.; DUTSCHMAN, G. E.; BASTOW, K. F.; SARNGADHARAN, M. G.; TING, R. Y. (1987). «Human immunodeficiency virus reverse transcriptase. General properties and its interactions with nucleoside triphosphate analogs». *J. Biol. Chem.*, 262: 2187-2189.
- CHERMANN, J. C.; BARRE-SINOSSI, F.; DAUGUET, C.; BRUN-VEZINET, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. (1983). «Isolation of a new retrovirus in a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome». *Antibiot. Chemother.*, 32: 48-53.
- CLAVEL, F.; GUÉTARD, D.; BRUN-VÉZINET, F.; CHAMARET, S.; REY, M. A.; SANTOS-FERREIRA, M. O.; LAURENT, A. G.; DAUGUET, C.; KATLAMA, C.; ROUZIOUX, C. (1986). «Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS». *Science.*, 233: 343-346.
- CRAWFORD, L. V.; CRAWFORD, E. M. (1961). «The properties of Rous sarcoma virus purified by density gradient centrifugation». *Virology.*, 13: 227-232.
- DEEKS, S. G.; AUTRAN, B.; BERKHOUT, B.; BENKIRANE, M.; CAIRNS, S.; CHOMONT, N.; CHUN, T. -W.; CHURCHILL, M.; DI MAS-CIO, M.; et al. (2012). «Towards an HIV cure: a global scientific strategy». *Nat. Rev. Immunol.*, 12: 607-614.
- DOMINGO, E.; MENÉNDEZ-ARIAS, L.; QUIÑONES-MATEU, M. E.; HOLGUÍN, A.; GUTIÉRREZ-RIVAS, M.; MARTÍNEZ, M. A.; QUER, J.; NOVELLA, I. S.; HOLLAND, J. J. (1997). «Viral quasispecies and the problem of vaccine-escape and drug-resistant mutants». *Prog. Drug. Res.*, 48: 99-128.
- DOUEK, D. C.; ROEDERER, M.; KOUP, R. A. (2009). «Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS». *Annu. Rev. Med.*, 60: 471-484.
- Durack, D. T. (1981). «Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men». *N. Engl. J. Med.*, 305: 1465-1467.
- ENGELMAN, A.; MIZUUCHI, K.; CRAIGIE, R. (1991). «HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer». *Cell.*, 67: 1211-1221.
- ERICKSON-VIITANEN, S.; MANFREDI, J.; VIITANEN, P.; TRIBE, D. E.; TRITCH, R.; HUTCHISON, C. A.; LOEB, D. D.; SWANSTROM, R. (1989). «Cleavage of HIV-1 gag polyprotein synthesized in vitro: sequential cleavage by the viral protease». *AIDS. Res. Hum. Retroviruses.*, 5: 577-591.
- FINKEL, T. H.; TUDOR-WILLIAMS, G.; BANDA, N. K.; COTTON, M. F.; CURIEL, T.; MONKS, C.; BABA, T. W.; RUPRECHT, R. M.; KUPFER, A. (1995). «Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes». *Nat. Med.*, 1: 129-134.
- GALLO, R. C.; SARIN, P. S.; GELMANN, E. P.; ROBERT-GUROFF, M.; RICHARDSON, E.; KALYANARAMAN, V. S.; MANN, D.; SIDHU, G. D.; STAHL, R. E.; et al. (1983). «Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)». *Science.*, 220: 865-867.
- HAHN, B. H.; SHAW, G. M.; DE COCK, K. M.; SHARP, P. M. (2000). «AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications». *Science.*, 287: 607-614.
- IZQUIERDO-USEROS, N.; NARANJO-GÓMEZ, M.; ERKIZIA, I.; PUERTAS, M. C.; BORRÀS, F. E.; BLANCO, J.; MARTINEZ-PICADO, J. (2010). «HIV and mature dendritic cells: Trojan exosomes riding the Trojan horse?». *PLoS. Pathog.*, 6: e1000740.
- KIEPIELA, P.; NGUMBELA, K.; THOBAGGALE, C.; RAMDUTH, D.; HONEYBORNE, I.; MOODLEY, E.; REDDY, S.; DE PIERRES, C.; MNCUBE, Z.; et al. (2007). «CD8+ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load». *Nat. Med.*, 13: 46-53.
- KLAUSNER, R. D.; FAUCI, A. S.; COREY, L.; NABEL, G. J.; GAYLE, H.; BERKLEY, S.; HAYNES, B. F.; BALTIMORE, D.; COLLINS, C.; et al. (2003). «Medicine. The need for a global HIV vaccine enterprise». *Science.*, 300: 2036-2039.
- KOFF, W. C. (2012). «HIV vaccine development: challenges and opportunities towards solving the HIV vaccine-neutralizing antibody problem». *Vaccine.*, 30: 4310-4315.
- KOGAN, M.; RAPPAPORT, J. (2011). «HIV-1 accessory protein Vpr: relevance in the pathogenesis of HIV and potential for therapeutic intervention». *Retrovirology.*, 8: 25.
- VILASECA, J.; ARNAU, J.M.; BACARDI, R.; MIERAS, C.; SERRANO, A.; NAVARRO, C. (1982) «Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual». *Lancet*, 319: 572.
- MALIM, M. H.; BIENIASZ, P. D. (2012). «HIV Restriction Factors and Mechanisms of Evasion». *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.*, 2: a006940.
- MCCUNE, J. M. (2001). «The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease». *Nature.*, 410: 974-979.
- MILLER, R. J.; CAIRNS, J. S.; BRIDGES, S.; SARVER, N. (2000). «Human immunodeficiency virus and AIDS: insights from animal lentiviruses». *J. Virol.*, 74: 7187-7195.
- MUROOKA, T. T.; DERUAZ, M.; MARANGONI, F.; VRBANAC, V. D.; SEUNG, E.; VON ANDRIAN, U. H.; TAGER, A. M.; LUSTER, A. D.; MEMPEL, T. R. (2012) «HIV-infected T cells are migratory vehicles for viral dissemination». *Nature.*, 490: 283-287.
- OSTERTAG, W.; ROESLER, G.; KRIEG, C. J.; KIND, J.; COLE, T.; CROZIER, T.; GAEDICKE, G.; STEINHEIDER, G.; KLUGE, N.; DUBE, S. (1974). «Induction of endogenous virus and of thymidine kinase by bromodeoxyuridine in cell cultures transformed by Friend virus». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 71: 4980-4985.
- PANTALEO, G. (2008). «HIV-1 T-cell vaccines: evaluating the next step». *Lancet. Infect. Dis.*, 8: 82-83.
- PELISKA, J. A.; BENKOVIC, S. J. (1992). «Mechanism of DNA strand transfer reactions catalyzed by HIV-1 reverse transcriptase». *Science.*, 258: 1112-1118.
- POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; GAZDAR, A. F.; BUNN, P. A.; MINNA, J. D.; GALLO, R. C. (1980). «Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 77: 7415-7419.
- PUIGDOMÈNECH, I.; MASSANELLA, M.; CABRERA, C.; CLOTET, B.; BLANCO, J. (2009). «On the steps of cell-to-cell HIV transmission between CD4 T cells». *Retrovirology.*, 6: 89.
- ROMANI, B.; ENGELBRECHT, S.; GLASHOFF, R. H. (2010). «Functions of Tat: the versatile protein of human immunodeficiency virus type 1». *J. Gen. Virol.*, 91: 1-12.
- ROUS, P. (1911). «A SARCOMA OF THE FOWL TRANSMISSIBLE BY AN AGENT SEPARABLE FROM THE TUMOR CELLS». *J. Exp. Med.*, 13: 397-411.

SAMBROOK, J.; WESTPHAL, H.; SRINIVASAN, P. R.; DULBECCO, R. (1968). «The integrated state of viral DNA in SV40-transformed cells». *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 60: 1288-1295.

SCHNEIDER, J.; KENT, S. B. (1988). «Enzymatic activity of a synthetic 99 residue protein corresponding to the putative HIV-1 protease». *Cell.*, 54: 363-368.

SCHUBERT, U.; ANTÓN, L. C.; BACÍK, I.; COX, J. H.; BOUR, S.; BEN-NINK, J. R.; ORLOWSKI, M.; STREBEL, K.; YEWDELL, J. W. (1998). «CD4 glycoprotein degradation induced by human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein requires the function of proteasomes and the ubiquitin-conjugating pathway». *J. Virol.*, 72: 2280-2288.

SCHWARTZ, O.; MARÉCHAL, V.; LE GALL, S.; LEMONNIER, F.; HEARD, J. M. (1996). «Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein». *Nat. Med.*, 2: 338-342.

SHAPIRO, S. (2011). «HIV Sequence Compendium 2011». <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/2011compendium.html>.

SIEGAL, F. P.; LOPEZ, C.; HAMMER, G. S.; BROWN, A. E.; KORN-FELD, S. J.; GOLD, J.; HASSETT, J.; HIRSCHMAN, S. Z.; CUNNINGHAM-RUNDLES, C.; ADELSBERG, B. R. (1981). «Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions». *N. Engl. J. Med.*, 305: 1439-1444.

STARNES, M. C.; CHENG, Y. C. (1989). «Human immunodeficiency virus reverse transcriptase-associated RNase H activity». *J. Biol. Chem.*, 264: 7073-7077.

TEBIT, D. M.; ARTS, E. J. (2011). «Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease». *Lancet. Infect. Dis.*, 11: 45-56.

UNAIDS/WHO. (2010). «Report on the global AIDS Epidemic 2010». Report. on. the. global. AIDS. Epidemic. 2010., http://www.unaids.org/globalreport/global_report.htm.

VALLÉE, H.; CARRÉ, H. (1904). «Sur la nature infectieuse de l'anémie du cheval». *Comp. Rend. Acad. Sci.*, 139: 331-333.

VARBANOV, M.; ESPERT, L.; BIARD-PIECHACZYK, M. (2006). «Mechanisms of CD4 T-cell depletion triggered by HIV-1 viral proteins». *AIDS. Rev.*, 8: 221-236.

WOOD, R.; DONG, H.; KATZENSTEIN, D. A.; MERIGAN, T. C. (1993). «Quantification and comparison of HIV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells and isolated CD4+ T cells». *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 6: 237-240.

WYATT, R.; SODROSKI, J. (1998). «The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens». *Science.*, 280: 1884-1888.

ZIEGLER, J. L.; BECKSTEAD, J. A.; VOLBERDING, P. A.; ABRAMS, D. I.; LEVINE, A. M.; LUKES, R. J.; GILL, P. S.; BURKES, R. L.; MEYER, P. R.; METROKA, C. E. (1984). «Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome». *N. Engl. J. Med.*, 311: 565-570.

Bibliografia Microbioma:

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381:752–62.

2. Theou O, Brothers TD, Rockwood MR, Haardt D, Mitnitski A, Rockwood K. Exploring the relationship between national economic

indicators and relative fitness and frailty in middle-aged and older Europeans. *Age and Ageing* 2013;

3. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. 2013;

4. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nature reviews. Microbiology* 2013; 11:227–238.

5. Schloissnig S, Arumugam M, Sunagawa S, et al. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature* 2012;

6. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PloS one* 2012; 7:e33948.

7. Rausch P, Rehman A, Künzel S, et al. Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of Crohn disease and FUT2 (Secretor) genotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108:19030–5.

8. Cunningham-Rundles S, Ahrné S, Johann-Liang R, et al. Effect of probiotic bacteria on microbial host defense, growth, and immune function in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Nutrients* 2011; 3:1042–70.

9. Gori A, Rizzardini G, Van't Land B, et al. Specific prebiotics modulate gut microbiota and immune activation in HAART-naïve HIV-infected adults: results of the “COPA” pilot randomized trial. *Mucosal immunology* 2011; 4:554–63.

10. Bloom SM, Bijanki VN, Nava GM, et al. Commensal *Bacteroides* species induce colitis in host-genotype-specific fashion in a mouse model of inflammatory bowel disease. *Cell host & microbe* 2011; 9:390–403.

11. Baeten JM, Hassan WM, Chohan V, et al. Prospective study of correlates of vaginal *Lactobacillus* colonisation among high-risk HIV-1 seronegative women. *Sexually transmitted infections* 2009; 85:348–53.

12. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *The Journal of infectious diseases* 2009; 199:1177–85.

13. Sandler NG, Douek DC. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nature reviews. Microbiology* 2012; 10:655–66.

14. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473:174–80.

15. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464:59–65.

16. Kuss S, Best G, Etheredge C, et al. Intestinal Microbiota Promote Enteric Virus Replication and Systemic Pathogenesis. *Science* ... 2011; 334.

17. Kane M, Case LK, Kopaskie K, et al. Successful transmission of a retrovirus depends on the commensal microbiota. *Science (New York, N.Y.)* 2011; 334:245–9.

18. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature* 2012; 489:231–241.

19. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature reviews. Genetics* 2012; 13:260–70.

20. Pérez-Santiago J, R. Weir¹ C, Y. Karris M, et al. Specific Gut Bacterial Flora is Associated with Higher CD4% during HIV Primary Infection. 2012.
21. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488:178–84.
22. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2001; 56:M146–56.
23. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and Ageing* 2006; 35:526–529.
24. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer E a, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC geriatrics* 2008; 8:24.
25. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012; 60:1487–1492.
26. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, et al. Phenotype of Frailty: Characterization in the Women's Health and Aging Studies. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2006; 61 :262–266.
27. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Archives of internal medicine* 2008; 168:382–9.
28. Genome H. A framework for human microbiome research. *Nature* 2012; 486:215–21.
29. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature medicine* 2006; 12:1365–71.
30. Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. *Current opinion in HIV and AIDS* 2008; 3:356–61.
31. Virgin HW, Todd JA. Metagenomics and personalized medicine. *Cell* 2011; 147:44–56.
32. Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annual review of immunology* 2012; 30:149–73.
33. Lupp C, Skipper M, Weiss U. Gut microbes and health. *Nature* 2012; 489:219.
34. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489:242–249.
35. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *The Journal of experimental medicine* 2012; 209:903–11.
36. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science (New York, N.Y.)* 2012; 336:1268–73.
37. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science (New York, N.Y.)* 2011; 331:337–41.
38. Liou AP, Paziuk M, Luevano J-M, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved Shifts in the Gut Microbiota Due to Gastric Bypass Reduce Host Weight and Adiposity. *Science Translational Medicine* 2013; 5 :178ra41–178ra41.
39. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. *New England Journal of Medicine* 2013; :130116140046009.
40. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine* 2013; 368:1575–1584.
41. Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PloS one* 2010; 5:e10667.
42. Kanehisa M, Goto S, Sato Y, Furumichi M, Tanabe M. KEGG for integration and interpretation of large-scale molecular data sets. *Nucleic acids research* 2012; 40:D109–14.
43. Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic acids research* 2000; 28:27–30.
44. Smith TF, Waterman MS. Identification of common molecular subsequences. *Journal of molecular biology* 1981; 147:195–7.
45. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *Journal of molecular biology* 1990; 215:403–10.
46. Markowitz VM, Chen I-MA, Chu K, et al. IMG/M-HMP: a metagenome comparative analysis system for the Human Microbiome Project. *PloS one* 2012; 7:e40151.
47. Keseler IM, Bonavides-Martínez C, Collado-Vides J, et al. EcoCyc: a comprehensive view of Escherichia coli biology. *Nucleic acids research* 2009; 37:D464–70.
48. Olle B. Medicines from microbiota. *Nature Biotechnology* 2013; 31:309–315.